

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :

2 655 048

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

89 15575

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 K 17/06; C 08 F 2/46, 291/00; A 61 L 27/00;
B 01 D 15/08; G 01 N 30/48

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 27.11.89.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 31.05.91 Bulletin 91/22.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE
ET DE LA RECHERCHE MEDICALE Etablissement
public — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Baquey Charles, Bemasconi Marie-
Yolande et Darnis Thierry.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Armengaud Ainé.

⑤4 Procédé d'obtention de copolymères bioactifs par greffage de motifs vinyliques et copolymères greffés ré-
sultants.

⑤7 On prépare des copolymères bioactifs en soumettant
simultanément au moins un composé A choisi parmi une
protéine, un peptide, un dérivé de protéine ou de peptide et
un matériau synthétique ou naturel B à un traitement radio-
chimique ou photochimique, en présence d'un ou plusieurs
monomères vinyliques, d'au moins un inhibiteur d'homopo-
lymérisation et d'un agent réticulant, de manière à obtenir
le greffage des motifs d'origine vinylique, par association
covalente sur A et B.

FR 2 655 048 - A1



L'invention concerne un procédé d'obtention de copolymères par greffage de motifs vinyliques et les copolymères bioactifs résultants.

5 Elle vise plus particulièrement l'obtention de copolymères comportant au moins une molécule, présentant une activité biologique, associée par liaison covalente à un matériau macromoléculaire, par l'intermédiaire de motifs greffés d'un ou plusieurs monomères vinyliques.

10 Ce type de copolymère a été étudié pour élaborer par exemple des prothèses vasculaires ou encore des phases actives utilisables en chromatographie d'affinité.

Dans ces applications, il s'agit de disposer, à la surface d'un matériau d'une molécule bioactive, capable
15 d'interagir avec le milieu dans lequel se trouve le matériau.

Selon l'art antérieur, l'association covalente de la molécule bioactive au matériau macromoléculaire support, est généralement obtenue par l'intermédiaire d'agents de
20 couplage. Ces agents sollicitent le plus souvent la capacité réactionnelle des groupes -OH ou NH₂ de la molécule à lier.

La probabilité pour un grand nombre de ces sites appartenant à une même molécule de participer aux
25 processus d'association demeure importante, avec pour conséquence une réduction parallèle de la liberté conformationnelle de la molécule et une diminution de son activité biologique.

Suivant une autre voie, certains des co-inventeurs
30 de la présente demande ont tenté d'associer de l'héparine sur un matériau polymère constitué par un polyester, par greffage radiochimique, à l'aide de monomères vinyliques,

35

(Baquay et al. Innov. Tech. Biol. Med. vol 2, n° 4 1981, 379-389).

Les conditions opératoires utilisées n'ont pas permis cependant le maintien en place satisfaisant de l'héparine. L'imperméabilisation insuffisante du polyester ne rendait pas le matériau approprié pour une application par exemple comme substitut vasculaire.

Les développements des travaux des inventeurs sur la technique de greffage mettant en oeuvre des monomères vinyliques ont à présent permis de définir des conditions opératoires assurant l'établissement entre des molécules bioactives et des matériaux macromoléculaires, de liaisons covalentes et permettant de munir le matériau macromoléculaire de propriétés biologiques d'intérêt.

L'invention a donc pour but de fournir un procédé d'obtention de copolymères bioactifs assurant un meilleur maintien de la liberté conformationnelle de la molécule biologique et, par là, de son activité biologique.

Elle vise également à fournir des copolymères permettant notamment de moduler les interactions de matériaux macromoléculaires avec les milieux biologiques avec lesquels ils sont mis en contact.

L'invention vise en outre les applications biologiques de ces copolymères pour l'élaboration par exemple de prothèses vasculaires ou de phases actives utilisables en chromatographie d'affinité.

Le procédé d'obtention des copolymères bioactifs de l'invention est caractérisé en ce qu'on soumet simultanément au moins un composé A choisi parmi un peptide, une protéine, ou un dérivé de protéine ou de peptide, et un matériau B synthétique ou naturel, à un traitement radiochimique ou photochimique, en présence d'un ou plusieurs monomères vinyliques, d'au moins un inhibiteur d'homopolymérisation et d'un agent réticulant, de manière à obtenir le greffage des motifs d'origine

vinylrique, par association covalente sur A et B et la réticulation des motifs d'origine vinylrique.

5 Ces dispositions permettent de fixer le produit A sur un matériau macromoléculaire B par l'intermédiaire de chaînes polymériques d'origine vinylrique établissant des ponts de longueur variable entre A et B et par réticulation entre ces ponts. Il en résulte d'une part une fixation solide de A sur le matériau macromoléculaire B et une grande souplesse au niveau de la liaison entre A et B, la réticulation augmentant la densité des liaisons, sans rigidification.

10 Le choix de la protéine, du peptide ou du dérivé de protéine ou de peptide est effectué en fonction de l'application spécifique envisagée.

15 D'une manière générale, on a recours à une protéine, un peptide ou à un de leurs dérivés doté d'une activité biologique possédant une affinité particulière pour un ligand donné qui peut être un récepteur cellulaire.

20 Pour réaliser des revêtements étanches de textiles macromoléculaires, en vue notamment de l'élaboration de prothèses vasculaires, on utilise avec avantage comme protéine A du collagène.

On met plus particulièrement en oeuvre du collagène d'origine bovine contenant une proportion prépondérante de collagène de type I.

25 D'autres protéines avantageuses possèdent une action pro-inhibitrice des protéases de la coagulation, ou proactivatrice de la fibrinolyse ou encore une action médiatrice de la fibrinolyse ou encore une action médiatrice de l'adhésion et de la croissance cellulaire.

30 Comme facteurs pro-fibrinolytiques, on citera l'urokinase, le tpA, la streptokinase.

Des protéines favorisant l'attachement cellulaire et/ou intervenant dans l'organisation de la matrice extracellulaire des tissus telles que la fibronectine ou

la laminine, utilisées le cas échéant conjointement avec d'autres protéines, par exemple le collagène, permettent de disposer de copolymères favorisant l'accrochage de cellules.

D'autres protéines encore comprennent l'élastine ou des facteurs de croissance.

5 Les dérivés de protéines sont par exemple des glycoprotéines ou encore des lipoprotéines.

Pour disposer de systèmes de purification, il est également avantageux de mettre en oeuvre des protéines utilisables dans les techniques de chromatographie d'affinité telles que les immunoglobulines spécifiques ou encore de l'antithrombine III.

Le matériau macromoléculaire B est d'origine synthétique ou naturelle.

15 Des matériaux synthétiques particulièrement intéressants pour les applications biologiques de ces copolymères, comprennent les polymères tels que polyesters, polyuréthanes, polymères formant des fibres.

Dans une variante le matériau B lié à A constitue un revêtement à la surface d'un autre type de matériau. La liaison covalente ne met donc en jeu que le réseau macromoléculaire du revêtement superficiel.

20 Les matériaux macromoléculaires naturels comprennent par exemple la cellulose, l'agarose, le dextrane, l'amidon. Préférentiellement, le monomère vinylique est choisi parmi l'acide acrylique ou méthacrylique ou des acrylates ou méthacrylates d'alcoyle et d'hydroxyalcoyle, en particulier de C₁ à C₄, notamment de méthyle.

Le greffage est réalisé par tout moyen radiochimique ou photochimique approprié.

30 Selon un mode préféré de réalisation de l'invention le greffage est effectué selon un procédé radiochimique.

L'utilisation d'éléments radioactifs émettant des rayonnements γ permet une réalisation aisée du greffage.

La dose délivrée est d'au moins 1 kilogray. Le débit de dose est de 3 kilogray/heure environ.

Grâce à l'addition d'un agent réticulant au milieu réactionnel, des taux de greffage peuvent être limités, ce qui permet de mieux maintenir la liberté conformationnelle de A et donc son activité biologique.

5 L'agent réticulant permet la ramification et la réticulation des chaînes d'homopolymère en croissance. La probabilité de liaison des molécules de collagène à des chaînes de poly(acide acrylique ou méthacrylique ou dérivés) se trouve par là même augmentée.

10 Comme agents réticulants appropriés, on citera des agents comportant au moins deux doubles liaisons vinyliques tels que le diméthacrylate d'éthylène ou le bis-acrylamide.

15 Le greffage est de préférence réalisé en phase liquide.

Dans une disposition de ce mode de réalisation le matériau macromoléculaire B est immergé dans une solution aqueuse renfermant la protéine, le monomère vinylique et l'inhibiteur d'homopolymérisation.

20 Les proportions de réactifs permettant d'obtenir les propriétés mécaniques satisfaisantes du matériau macromoléculaire et un aspect macroscopique inchangé correspondent à l'utilisation du dérivé vinylique à raison de 15 à 25%, de l'inhibiteur d'homopolymérisation à raison de 5 à 10% environ, de l'agent de réticulation à raison de 0,001% à 0,25%, la protéine représentant environ 30%, le restant étant de l'eau.

Selon une variante, on opère en phase vapeur.

30 L'invention vise également en tant que produits nouveaux les copolymères greffés tels qu'obtenus par mise en oeuvre du procédé défini ci-dessus.

Ces copolymères sont caractérisés en ce qu'ils comportent une protéine ou un dérivé de protéine A

associé par une liaison covalente à un matériau macromoléculaire B par l'intermédiaire d'un ou plusieurs monomères vinyliques, dans lesquels les chaînes macromoléculaires d'origine vinylique sont réticulées entre elles par des chaînes provenant d'un agent de réticulation.

5 Dans ces copolymères, A et B sont tels que définis ci-dessus.

Des copolymères de l'invention sont des copolymères ternaires de type protéine A/chaînon d'origine vinylique réticulés/matériau macromoléculaire B.

10 La protéine A est formée par une protéine d'un type donné ou renferme plusieurs protéines choisies en fonction des applications envisagées.

Le matériau macromoléculaire peut être formé d'un seul type de matériau ou de matériaux composites ou de structure complexe dans lesquels seule la surface sert de support à la protéine A.

15 Compte tenu de leurs propriétés mécaniques et d'étanchéité particulièrement satisfaisantes, les copolymères de l'invention sont spécialement appropriés pour l'élaboration de substituts de prothèse vasculaires.

20 L'établissement de liaisons réticulées entre elles, entre le réticulum protéique et par exemple un polyester constitutif d'un substitut vasculaire assure le maintien en place de la matière protéique in vivo. La solidité des liens établis entre la matrice protéique, par exemple du collagène, et le polyester, et la morphologie alvéolaire, apparaissant sur la figure unique, de cette matrice favorise l'installation pérenne d'un endothélium consécutive à une implantation, ou à la culture in vitro

25

30 de cellules endothéliales.

D'autres applications des copolymères de l'invention comprennent l'élaboration de phases actives utilisables en chromatographie d'affinité pour la purification de

molécules biologiques ou pour effectuer un tri cellulaire.

Ainsi, la fixation d'immunoglobulines sur un matériau B approprié permet de fixer sélectivement les antigènes d'un milieu biologique.

5 De même la fixation d'ATIII sur un support B permet de disposer d'un matériau pour séparer de l'héparine ou des fragments d'héparine d'un milieu donné ou des produits ayant une activité calquée sur celle de l'héparine.

10 La capacité des protéines A à être reconnues par les molécules du milieu à analyser permet d'effectuer des séparations avec des rendements élevés.

En effet, les molécules de A liées au support B auquel elles apportent une affinité spécifique pour une molécule donnée, ou un type cellulaire donné, conservent
15 mieux leur intégrité fonctionnelle que lorsqu'elles sont liées selon les procédés chimiques de l'art antérieur.

Pour illustrer l'invention, on rapporte ci-après des exemples de préparation de copolymères greffés

20 (1) polytéryphtalate d'éthylène/chaînon d'origine de vinylique/collagène ou

(2) cellophane/chaînon vinylique/collagène.

Dans ces exemples il est fait référence à la figure unique qui représente une photo d'une vue en microscopie électronique à balayage d'un échantillon de tricot de
25 polytérephtalate d'éthylène copolymérisé avec du collagène et de l'acide acrylique.

EXEMPLE 1 - Etude de l'imperméabilisation d'une prothèse en polyester greffé (copolymère polyterephtalate d'éthylène/collagène/acide acrylique).

30 - Protocole de greffage

. Préparation des échantillons de polyester

Les prothèses sont découpées en échantillons, pesées, lavées à l'eau distillée bouillante dans un appareil de soxhlet jusqu'à masse constante.

. Préparation des réactifs

- acide acrylique

5

L'acide acrylique fourni par MERCK contient 200 ppm d'hydroquinone comme inhibiteur de polymérisation. On peut éliminer cet inhibiteur par distillation du monomère qui est ensuite stocké sous vide dans des ampoules à -80°C.

10

- collagène

Le collagène d'origine bovine se présente sous forme lyophilisée, fourni par ORGANOTECHNICS.

15

Il est dissous dans une solution d'acide acétique glacial à 0,5 mol/l à une concentration de 1,7%, puis stocké à +4°C.

- sulfate de cuivre

20

Une solution aqueuse de sulfate de cuivre à 10^{-2} mol/l est réalisée. Additionnée au milieu réactionnel, elle permet d'éviter l'homopolymérisation excessive de la solution.

- diméthacrylate d'éthylène

L'agent réticulant est stocké à +4°C et utilisé tel quel à très faible concentration.

. Mode opératoire

25

On utilise 15 à 30% d'acide acrylique, 5 à 10% de CuSO_4 , $5\text{H}_2\text{O}$, 40% de solution de collagène, 0,01% à 0,25% d'agent de réticulation avec qsp 100% d'eau.

30

Les échantillons de polyester sont placés dans une enceinte de verre contenant la solution de greffage homogénéisée. Le contenu de la cellule est dégazé par 4 cycles successifs de congélation - pompage - décongélation.

35

La congélation est réalisée par immersion de l'enceinte dans l'azote liquide (-196°C).

Le vide est réalisé à l'aide d'une pompe à palettes.

La cellule est décongelée dans un bain-marie à 37°C . Le nombre de cycles réalisé dépend de la quantité de solution à dégazer. La qualité du dégazage est appréciée de façon visuelle.

La cellule contenant la solution dégazée et les échantillons, est placée dans un irradiateur pour subir l'irradiation nécessaire à la polymérisation des différents réactifs. Les échantillons sont ensuite récupérés, lavés dans une solution aqueuse d'acide acétique au 1/500, pendant 1h, sous agitation, à température ambiante.

Ils sont rincés à l'eau distillée, et l'excès de copolymère est éliminé.

Ils sont ensuite lavés à l'eau distillée pendant 3 jours. Lorsque l'excédent de copolymère est éliminé, les prothèses sont congelées, lyophilisées et pesées.

EXEMPLE 2 - Par irradiation gamma jusqu'à absorption de 2 kilograys (r de 661 keV du $^{137}\text{Cesium}$), sous un débit de dose de 3 kilograys par heure de cellophane préimprégnée par une solution d'albumine ou de collagène et exposée en absence d'oxygène à la vapeur saturante d'acide acrylique, on obtient l'association irréversible de la protéine à la cellophane. Le matériau obtenu manifeste une biocompatibilité différente de celle de la cellophane de départ, la différence observée dépendant de la protéine utilisée.

EXEMPLE 3 - Par irradiation gamma jusqu'à absorption de 10 à 15 kilograys (r de 661 keV du $^{137}\text{Cesium}$) sous débit de dose de 3 kilograys par heure de tricots de polytérephtalate d'éthylène (DACRON[®]) préimprégnés d'une solution aqueuse de collagène et exposés en l'absence d'oxygène à la vapeur saturante d'acide acrylique, on

10

obtient l'association irréversible immédiate de prothèses confectionnées à partir de tels tricots modifiés. En outre l'affinité pour les plaquettes d'une part et pour le fibrinogène d'autre part, du matériau traité se trouve modifiée par rapport à celle du polyester de départ.

5

10

15

20

25

30

35

REVENDEICATIONS

- 1/ Procédé d'obtention de copolymères bioactifs caractérisé en ce qu'on soumet simultanément au moins un composé A choisi parmi une protéine, un peptide, un dérivé de protéine ou de peptide, et un matériau synthétique ou naturel B à un traitement radiochimique ou photochimique, en présence d'un ou plusieurs monomères vinyliques, d'au moins un inhibiteur d'homopolymérisation et d'un agent réticulant, de manière à obtenir le greffage des motifs d'origine vinylique, par association covalente sur A et B.
- 2/ Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé A possède une affinité spécifique pour un ligand donné moléculaire ou cellulaire.
- 3/ Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le composé A est du collagène.
- 4/ Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la protéine A possède une action pro-inhibitrice des protéases de la coagulation, ou proactivatrice de la fibrinolyse ou encore une action médiatrice de l'adhésion et de la croissance cellulaire.
- 5/ Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la protéine A est choisie parmi les protéines favorisant l'attachement cellulaire telles que la fibronectine ou la laminine et est utilisée le cas échéant avec d'autres protéines telles que le collagène.
- 6/ Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la protéine A est une protéine utilisable dans les techniques de chromatographie d'affinité, telle que des immunoglobulines spécifiques et l'antithrombine III.
- 7/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le matériau synthétique est un matériau macromoléculaire,, en particulier constitué par un polymère tel qu'un polyester, un polyuréthane ou un

polymère formant des fibres ou un matériau naturel tel que la cellulose, l'agarose, le dextrane ou l'amidon.

8/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on soumet le milieu réactionnel à un traitement radiochimique, plus particulièrement en irradiant à l'aide de rayons γ émis par des éléments radioactifs.

9/ Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le greffage est réalisé en phase liquide, le matériau macromoléculaire B étant avantageusement immergé dans une solution aqueuse renfermant la protéine, le monomère vinylique et l'inhibiteur d'homopolymérisation.

10/ Copolymères bioactifs, caractérisés en ce qu'ils comportent une protéine ou un dérivé de protéine A, associé par liaison covalente à un matériau macromoléculaire B, par l'intermédiaire d'un ou plusieurs monomères vinyliques, dans lesquels les liaisons covalentes sont réticulées entre elles par des chaînes provenant d'un agent de réticulation.

11/ Copolymères selon la revendication 10, caractérisés en ce que A et B sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 7.

12/ Copolymères selon la revendication 11, caractérisés en ce qu'il s'agit d'un copolymère ternaire comprenant du collagène et un polyester reliés par des ponts vinyliques réticulés entre eux par l'intermédiaire d'un agent de réticulation.

13/ Copolymères bioactifs tels qu'obtenus par mise en oeuvre du procédé selon l'une des revendications 1 à 9.

14/ Substituts de prothèse vasculaire, caractérisés en ce qu'ils sont élaborés à partir des copolymères selon l'une des revendications 10, 11 et 13.

13

15/ Substituts de prothèse vasculaire, caractérisé en ce qu'ils sont élaborés à partir des copolymères selon la revendication 12.

5 16/ Phases actives utilisables en chromatographie d'affinité, caractérisées en ce qu'elles sont élaborées à partir de copolymères selon l'une des revendications 10 à 13.

10

15

20

25

30

35

Figure unique



INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 8915575
FA 437564

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 21, 24 mai 1982, pages 375-376, résumé no. 177447j, Columbus, Ohio, US; & SU-A-883 052 (ALL-UNION CARDIOLOGICAL RESEARCH CENTER) 23-11-1981 * Résumé *	10-16	
Y	FR-A-2 211 507 (UNISEARCH) * En entier, en particulier page 10, revendication 1 *	1-9	
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 4, 26 janvier 1976, page 22, résumé no. 18010x, Columbus, Ohio, US; G.N. GAYLORD et al.: "Donor-acceptor complexes in copolymerization. LII. Alternating copolymer graft copolymers. IX. Grafting og poly(styrene-alt-acrylonitrile) onto starch, casein, and collagen", & J. POLYM. SCI., POLYM. LETT. ED. 1975, 13(11), 693-6 * Résumé *	1-9	
A	POLYMER SCIENCE, U.S.S.R., vol. 2, no. 3, 1961, pages 308-309; L. KISS et al.: "Graft copolymerization of methyl methacrylate and styrene on to gelatin induced by ionizing radiation" * En entier *	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL5)
			C 08 F A 61 L C 07 K
Date d'achèvement de la recherche 06-07-1990			Examineur MASTURZO P.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 (04/82) (P0412)

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 8915575
FA 437564

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 8, 22 août 1988, page 435, résumé no. 61406c, Columbus, Ohio, US; Y. IMANISHI et al.: "Design and synthesis of biocompatible polymeric materials", J. MACROMOL. SCI. CHEM. 1988, A25(5-7), 555-70 * Résumé *	10-16
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 75, no. 16, 18 octobre 1971, page 21, résumé no. 99120x, Columbus, Ohio, US; & CS-A-137 456 (O. WICHTERLE et al.) 15-07-1970 * Résumé *	10-16
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL5)
Date d'achèvement de la recherche 06-07-1990		Examinateur MASTURZO P.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 150 (3.82) (P0411)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.